

Bénéfices de l'HDF en 2018

Pourquoi y a-t-il encore des doutes ?

Thierry PETITCLERC

AURA-Paris

Bénéfices de l'HDF

□ Cliniques *(Maduell Kidney Int 2003)*

- Diminution de la fatigue post-dialytique (temps de récupération)
- Amélioration du sommeil
- Diminution des chélateurs du phosphore
- Amélioration du statut nutritionnel
- Moins d'épisodes hypotensifs
- Diminution de l'HVG

□ Biologiques *(Schiffl et al, Eur J Med Res. 2007)*

L'HDF est significativement plus efficace que l'hémodialyse haut flux et l'hémodialyse conventionnelle pour :

- la phosphatémie
- Les marqueurs nutritionnels
- L'inflammation (CRP)
- la b2-microglobuline
- L'anémie (dose d'ASE)
- La préservation de la Fonction Rénale Résiduelle (idem CAPD) *(MacKane, Kidney Int 2002)*

Bénéfices de l'HDF : mortalité

☐ Mortalité globale : 5 ETUDES OBSERVATIONNELLES

Canaud et al, Kidney Int 2006, 69 : 2087-93 (registre DOPPS)

97 patients HDF > 15L vs 1366 patients HD low-flux : **RR = 0.65**

Jirka et al, Kidney Int 2006, 70 : 1524 (centres FMC)

394 patients HDF vs 2170 patients HD : **RR = 0.65**

Etude RISCAVID, NDT 2008, 23: 2337-43

757 patients : **RR = 0.78**

Vilar et al, CJASN 2009, 4: 1944-53

858 patients **RR = 0.45 [0.35-0.59] p < 0.001**

Mercadal et al, AJKD 2016, 68: 247-55 (registre REIN)

☐ Mais risque de biais (en particulier biais de sélection des patients) des études interventionnelles

Bénéfices de l'HDF sur la mortalité : études randomisées

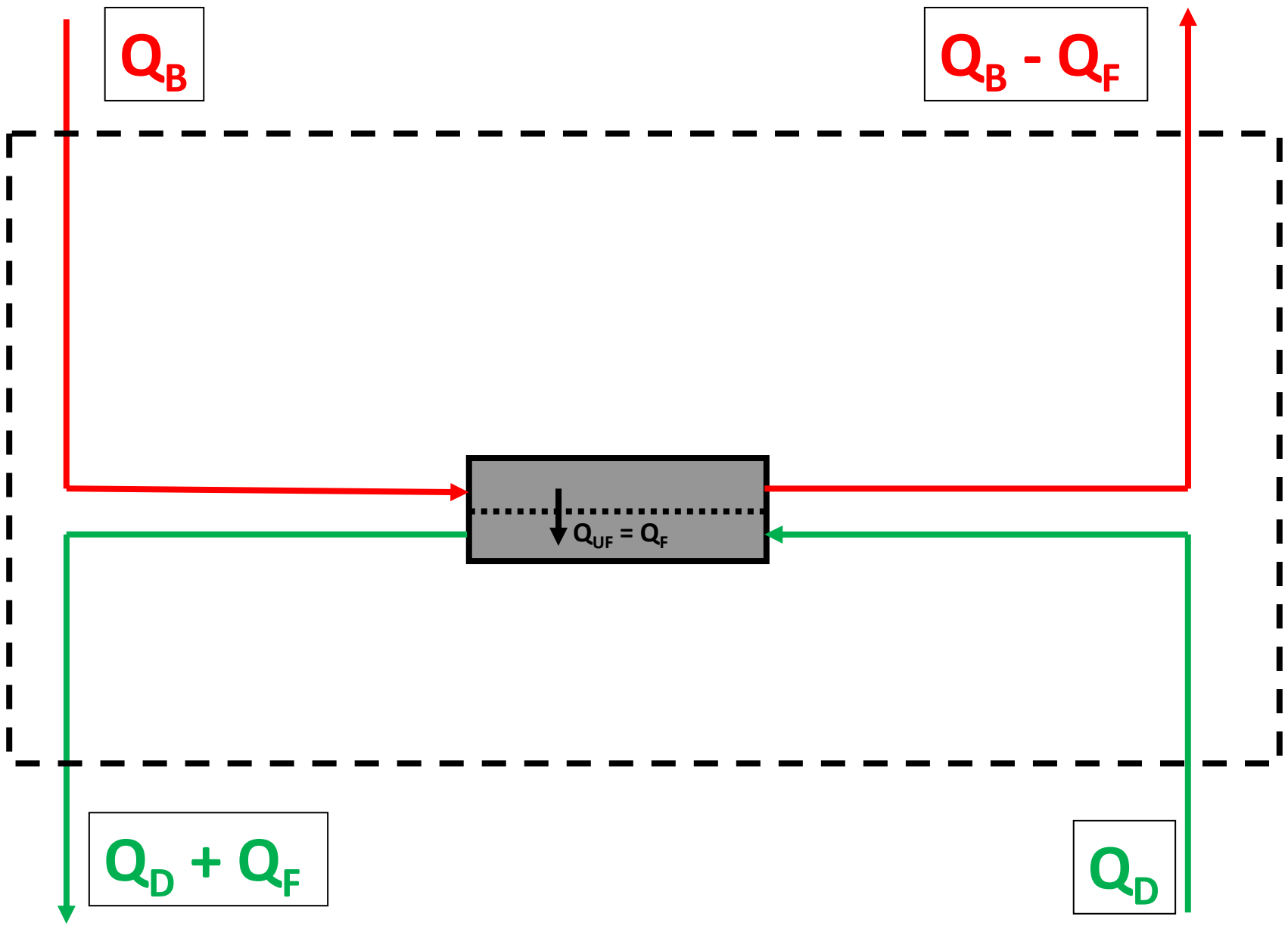
	Nbre de patients inclus	Cible (L/séance)	Débit sang (mL/min)	Volume d'infusion réalisé	Groupe contrôle	Réduction de mortalité
CONTRAST	358 (HDF) vs 356 (HD)	6 L/h = 22.6	332 (HDF) vs 312 (HD)	18.7 L	HD basse perméabilité	<ul style="list-style-type: none"> • RR 0,95 [0,75-1,2] • -5% NS • Vol conv >22L: -39%
TURKISH	391 (HDF) vs 391 (HD)	> 15	318 (HDF) vs 303 (HD)	17.2 L	HD haute perméabilité	<ul style="list-style-type: none"> • RR 0,82 [0,59-1,16] • - 18% NS • Vol > 17.4L: -46%
ESHOL	456 (HDF) vs 450 (HD)	> 18	392 (HDF) vs 380 (HD)	21.3 L	HD haute perméabilité (exception 8%)	<ul style="list-style-type: none"> • RR 0,70 [0,53-0,92] • - 30% p=0,01 • 23<Vol<25: -40% • Vol > 25: -45%

Maduell F, *J Am Soc Nephrol* 2013, 24: 487-497

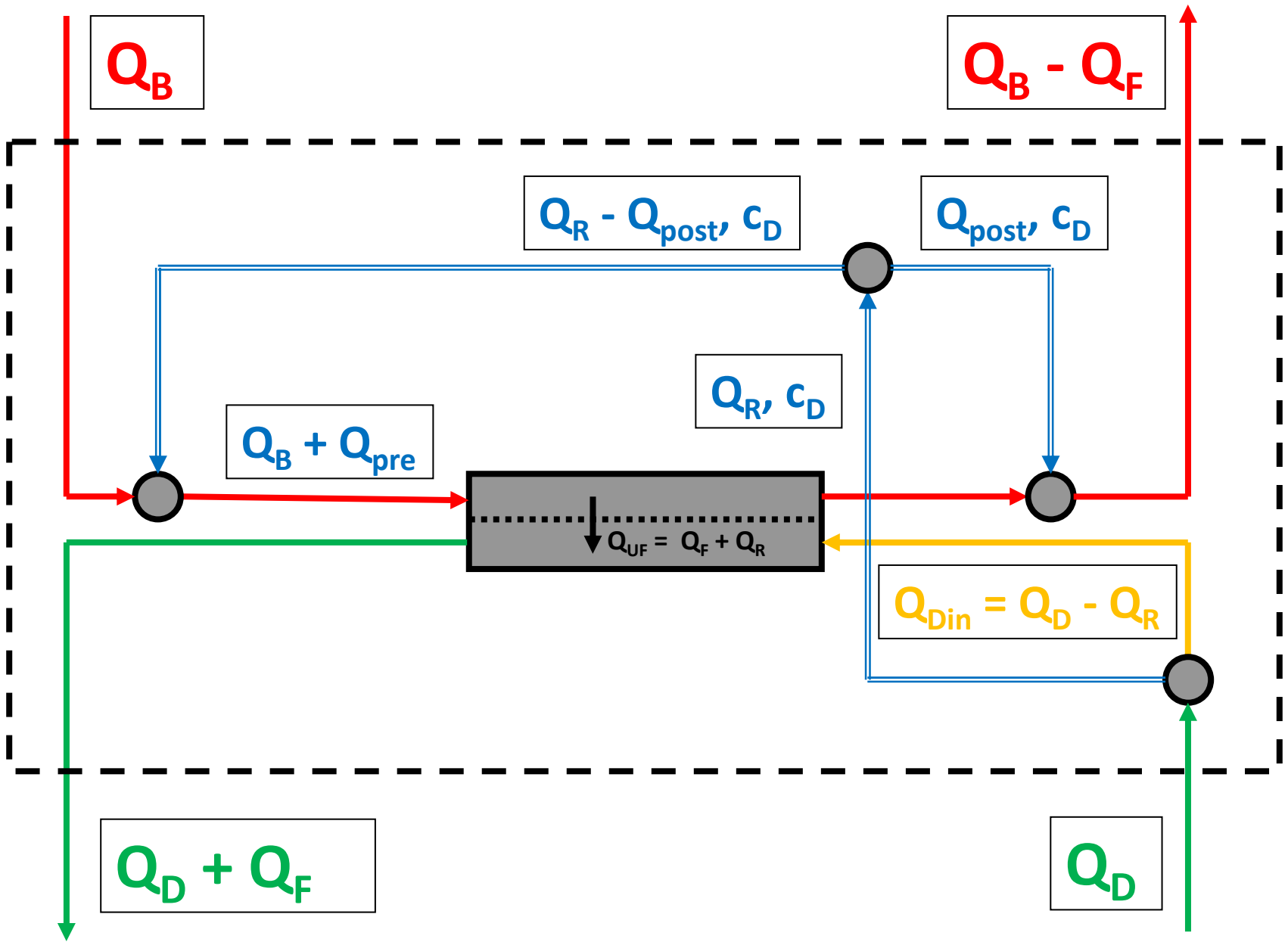
Ok E, *Nephrol Dial Transplant* 2013, 28: 192-202

Grooteman MPC, *J Am Soc Nephrol* 2012, 23: 1087-1096

FRENCHIE : 381 patients > 65 ans : Pas de différence de mortalité (Morena M, *Kidney Int* 2017, 91: 1495-1509)



HD conventionnelle



HDF on-line

ETUDE CONTRAST : débit sanguin

Table 1. Characteristics of participants at baseline

Variable	Online Hemodiafiltration (n=358)	Low-Flux Hemodialysis (n=356)
Blood flow (ml/min)	302 ± 39	299 ± 41

Blood flow rates could be increased in the hemodiafiltration arm to improve convection volumes.

Table 2. Mean characteristics of treatment during follow-up

Characteristic	Online Hemodiafiltration	Low-Flux Hemodialysis	Mean Difference (SEM)	P Value for Difference
Duration of dialysis session (h)	3.77 (0.01)	3.81 (0.01)	2 0.04 (0.02)	0.02
Blood flow (ml/min)	332 (2.6)	312 (2.3)	20 (3.4)	0.001

ETUDE TURQUE : débit sanguin et débit dialysat

Table 1. Baseline characteristics of the study population

	All patients (n = 782)	Online HDF (n = 391)	High-flux HD (n = 391)	P
Blood flow rate (mL/min)	294 ± 45	294 ± 46	294 ± 44	0.94

Forty patients in the OL-HDF group terminated the study early due to vascular access problems, mainly the insufficient blood flow rate (*pour obtenir au moins 15L de volume de substitution*)

The mean blood flow rate in the OL-HDF group was 318 ± 27 mL/min, significantly higher than in the HD group (303 ± 32 mL/min) during the study ($P < 0.001$).

NDT 2013, 28 : 192-202

Le débit de dialysat est de 500mL/min en HD et HDF, mais il n'est pas précisé 'sil s'agit du débit dans le dialyseur (probablement !) ou du débit de liquide de dialyse !

ESHOL : débit sanguin et débit dialysat

blood flow (392 vs 380 mL/min) and dialysate flow (Qd) were higher in the OL-HDF group throughout the study.

J Am Soc Nephrol 24: 487–497, 2013.

Note : Débit de dialysat non précisé dans CONTRAST

ESHOL : Etude positive : RR = 0.7 (-30%) p = 0.01

MAIS :

For patients on postdilution OL-HDF, a minimum of 18 L/session of replacement volume was requested. Patients not receiving the allocated treatment modality for >2 consecutive months were withdrawn from the study.

J Am Soc Nephrol 24: 487–497, 2013.

Patients were slightly younger in the HDF arm, fewer were diabetic, the median Charlson comorbidity index was lower, and fewer had central venous catheters for vascular access; the latter difference, at least, was statistically significant (7.5% versus 13.1%).

Farrington and Davenport, Kidney Int 2013, 83 : 979-981

Qu'en est-il des autres études si on exclut les patients qui ont eu un volume convectif faible ?

CONTRAST : cible volume convectif : 6 L/h soit 22.6 L/séance (réalisé 18.7 L)

RR = -35% (p = 0.01) si volume convectif réalisé > 22 L

Etude turque : RR = -46% (p = 0.02) si volume convectif > 17.4 L

The mean blood flow rates during the follow-up were significantly higher in patients treated with high-efficiency OL-HDF (324 ± 21 mL/min) compared with other groups (301 ± 32 mL/min in low-efficiency HDF and 303 ± 32 mL/min in HD) (P = 0.02) (*NDT 2013, 28 : 192-202*).

HDF et HF : les études (non ?) randomisées

	Volume convectif	Réduction mortalité
CONTRAST	< 18 L	5% (NS)
TURQUE	< 18 L	Sur-risque de 15% (NS)
ESHOL	< 18 L	Patients exclus

Contrast : Therefore, it seems that the addition of convective transport does not improve survival in chronic dialysis patients, at least not when the average delivered convection volume over time is < 20.7 L/treatment.

Etude turque : The patients in the low-efficiency OL-HDF group (≤ 17.4 L) were more likely to have diabetes, had lower albumin levels... compared with the high-efficiency OL-HDF (> 17.4 L) and high-flux HD groups (*NDT 2013, 28 : 192-202*).

Faut-il en déduire qu'il n'y a aucun bénéfice sur la mortalité, voire même un sur-risque, à pratiquer l'HDF à faible volume convectif ?

Que nous apportent les méta-analyses ?

- **Susantitaphong et al. NDT 2013, 28 : 2859-74**
 - 65 RCT (12182 patients) entre 1987 et 2012
 - HF, HDF, AFB and super high flux HD vs HD (low- or high- flux)
 - **Mortalité : RR = 0.88 [0.76 – 1.02]**

- **Wang et al. AJKD 2014, 63 : 968-78**
 - 16 RCT (3220 patients) entre 1987 et 2013
 - HF et HDF vs HD (low- or high- flux)
 - **Mortalité : RR = 0.83 [0.65 – 1.05]**

- **Nistor et al. AJKD 2014, 63 : 954-67**
 - 35 RCT (4039 patients) entre 1987 et 2013
 - HF, HDF et AFB vs HD (low- or high- flux)
 - **Mortalité : RR = 0.87 [0.72 – 1.05]**

Que nous apportent les méta-analyses qui se limitent aux RCT récents ?

- **EUDIAL. Semin Dial 2014, 27 : 119-27**
 - 6 RCT entre 1996 et 2013
 - HDF vs HD (low- or high- flux)
 - **Mortalité : RR = 0.84 [0.73 – 0.96] (RR = 0.83 [0.67-0.95] sur les 3 RCT : Contrast, étude turque, Eshol)**
- **Peters et al. Nephrol Dial Transplant 2016, 31 : 978-984**
 - 4 RCT les plus récents : Contrast, étude turque, Eshol, Frenchie
 - HDF vs HD (low- or high- flux)
 - **Mortalité : RR = 0.86 [0.75 – 0.99] (RR = 0.78 [0.62-0.98] pour Vol conv > 23 L/1.73m²)**

Bénéfices de l'HDF : mortalité

Qu'en est-il dans la vraie vie ?

Mercadal et al, AJKD 2016, 68: 247-55 (registre REIN)

28 407 patients du registre REIN dont 2254 traités uniquement par HDF et 22881 traités uniquement par HD :

RR = 0.77 [0.67-0.87] (0.66 [0.50-0.86] pour mortalité CV)

patients traités par HD dans unités pratiquant HDF vs unités 100%HD

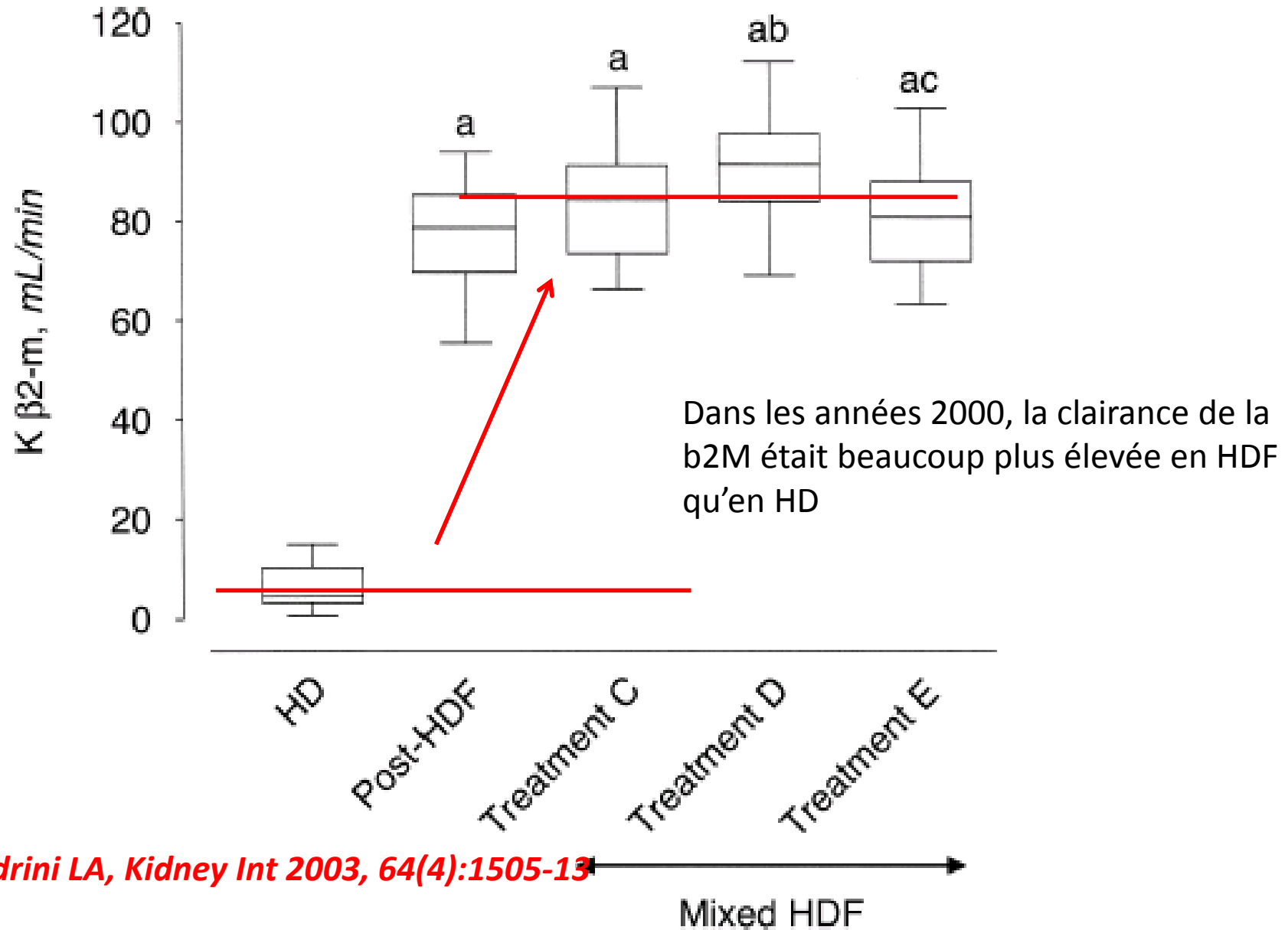
RR = 1.02 [0.95-1.09]

On élimine donc un effet centre : la mortalité diminuée en HDF n'est pas due à l'utilisation de liquides de dialyse ultrapurs ou à une différence de pratiques !

HDF : que faut-il en penser ?

- L'HDF en ligne **avec des volumes de substitution élevés** semble permettre une réduction de la mortalité d'autant plus importante que le volume convectif est élevé.
- La prescription d'un volume de substitution élevé conduit en pratique chez certains patients à la survenue continue d'alarmes de pression transmembranaire qui rendent impossible la mise en œuvre de la technique en routine clinique. Mieux vaut laisser le moniteur de dialyse optimiser lui-même le volume de substitution
 - Par asservissement sur la PTM : mode pression control
 - Par asservissement sur le rapport Q_{UF}/Q_B (Q_B = débit sanguin)
 - Par asservissement sur la fraction de filtration Q_{UF}/Q_{pw} (Q_{pw} = débit d'eau plasmatisé) : mode Autosub
 - Par optimisation de la PTM : mode Ultracontrol
- Par conséquent le choix du type de moniteur est crucial dans la mise en œuvre d'un programme d'HDF en ligne.

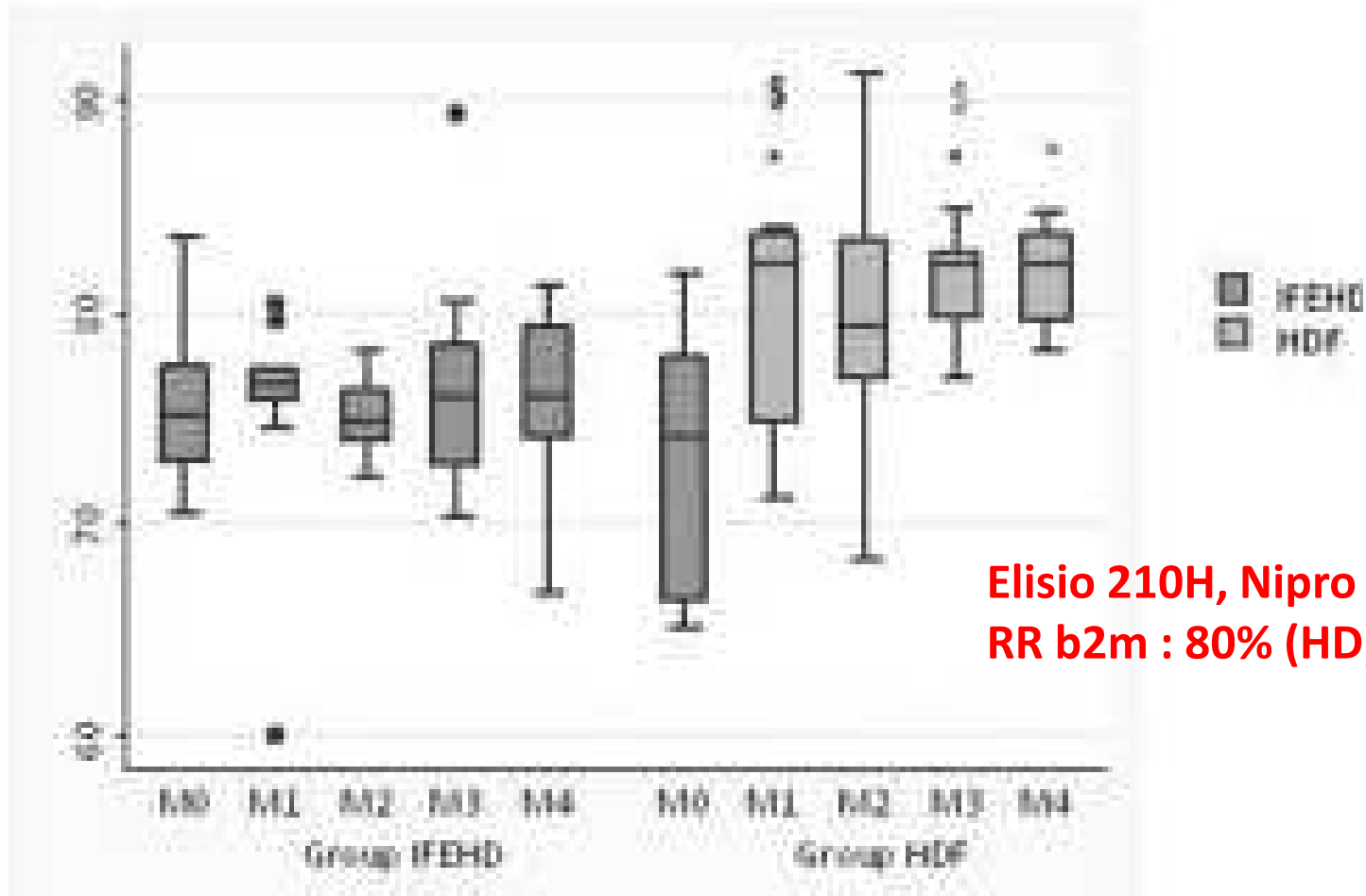
HD vs HDF



Pedrini LA, Kidney Int 2003, 64(4):1505-13

beta2 microglobulin reduction rate (%)

EDTA 2011, poster F357



Elisio 210H, Nipro
RR b2m : 80% (HD) vs 90% (HDF)

Figure 3. Comparison of beta2microglobulin reduction rate between internal filtration-enhanced-hemodialysis (IFHD) and hemodiafiltration (HDF) over 5 months

(* p < 0.05 vs IFHD; \$ p < 0.05 vs M0 (HDF))

Theranova, Baxter

1.7 m2

QB = 400 mL/min

QD = 600 mL/min

Perte alb : 3.2 g/séance

Cordiax 80, Fresenius

1.8 m2

Vol conv > 23 L

QD + QR = 700 mL/min

Perte alb : 0.4 g/séance

Table 5. (A) Overall clearances and (B) reduction ratios of medium-sized and small molecules in treatments in study 2

	MCO AA HD	MCO BB HD	High-flux HD	HDF
(A) Overall clearance (mL/min)				
α1-microglobulin	3.3 (0.20)*	4.6 (0.20)*	0.4 (0.20)	1.3 (0.20)
Complement factor D	26.3 (1.13)*	32.8 (1.10)*	8.2 (1.10)	12.4 (1.10)
Myoglobin	58.7 (2.46)*	62.7 (2.39)*	19.9 (2.39)	35.6 (2.46)
β2-microglobulin	84.7 (3.18)**,**	84.3 (3.10)**,**	55.1 (3.10)	73.1 (3.18)
Creatinine	210.4 (8.73)	203.7 (8.31)	208.9 (8.31)	210.0 (8.31)
Phosphate	209.8 (11.29)	218.0 (10.71)	193.2 (10.71)	194.5 (10.71)
Urea	281.9 (11.97)	268.1 (11.32)	277.0 (11.32)	263.4 (11.32)
(B) Reduction ratio (%)				
YKL-40	63.6 (2.21)*	68.8 (2.21)*	29.8 (2.21)	44.8 (2.21)
α1-microglobulin	24.8 (8.97)**	30.1 (8.97)**	10.0 (8.97)	-8.9 (8.97)
Complement factor D	63.0 (1.73)*	66.7 (1.73)*	32.9 (1.73)	46.3 (1.73)
Myoglobin	67.9 (2.34)*	71.6 (2.34)*	37.2 (2.34)	59.3 (2.37)
β2-microglobulin	78.5 (1.32)**,**	78.9 (1.32)**	73.5 (1.32)	80.6 (1.33)
Creatinine	73.5 (1.45)	73.2 (1.45)	71.7 (1.45)	73.7 (1.45)
Phosphate	52.8 (2.13)	48.8 (2.13)	48.4 (2.13)	51.0 (2.13)
Urea	80.7 (1.33)****	80.3 (1.33)**	79.4 (1.33)	81.6 (1.33)

Mean ± SD.

Comparisons are based on a mixed model with fixed effects of period and study dialyzer type, and the random effect of subject.

*P < 0.001 versus HD and HDF; **P < 0.001 versus HD; ***P < 0.01 versus HDF; ****P < 0.05 versus HDF; *****P < 0.05 versus HD.

Table 4. Previous studies on hemodiafiltration and health-related quality of life

Qualité de vie

Ref	Design	Intervention	Number of Patients	Follow-Up (mo)	HRQOL Instrument	Effect on HRQOL
11	Cross-sectional	HDF ↔ HD ↔ PD	1013 (71 on HDF)	N/A	KS and SIP	No difference
12	RCT	HDF ↔ high-flux HD	44 (24 on HDF)	±12	KDQ	No difference
13	RCT	HDF ↔ high-flux HD	111 ^a	Unclear	Self-developed	Better physical wellbeing in HDF (32%)
15	Crossover	HDF ↔ high-flux HD	76	2×24	KDQ	Better perception of physical symptoms in HDF (26%)
14	Observational	HDF ↔ high-flux HD ↔ low-flux HD	2165 (253 on HDF)	±21 (HDF)	SF-36	No difference

HRQOL, health-related quality of life; HDF, hemodiafiltration; HD, hemodialysis; PD, peritoneal dialysis; KS, Karnofsky Performance Scale (34); SIP, sickness impact profile (35); RCT, randomized clinical trial; KDQ, Kidney Disease Questionnaire (36); SF-36, Short Form 36 (19).

^aRandomization into four groups: 3×/wk HD, 3×/wk HDF, and two intermediate versions with a 2×/wk versus 1×/wk distribution of HD or HDF.

11. Moreno F, Lopez Gomez JM, Sanz-Guajardo D, Jotre R, Valderrábano F; Spanish Cooperative Renal Patients Quality of Life Study Group; : Quality of life in dialysis patients. A Spanish multicentre study. *Nephrol Dial Transplant* 11[Suppl 2]: 125–129, 1996
12. Ward RA, Schmidt B, Hullin J, Hillebrand GF, Samtleben W: A comparison of on-line hemodiafiltration and high-flux hemodialysis: A prospective clinical study. *J Am Soc Nephrol* 11: 2344–2350, 2000
13. Lin CL, Huang CC, Chang CT, Wu MS, Hung CC, Chien CC, Yang CW: Clinical improvement by increased frequency of on-line hemodiafiltration. *Ren Fail* 23: 193–206, 2001
14. Canaud B, Bragg-Gresham JL, Marshall MR, Desmeules S, Gillespie BW, Depner T, Klassen P, Port FK: Mortality risk for patients receiving hemodiafiltration versus hemodialysis: European results from the DOPPS. *Kidney Int* 69: 2087–2093, 2006
15. Schiff H: Prospective randomized cross-over long-term comparison of online haemodiafiltration and ultrapure high-flux haemodialysis. *Eur J Med Res* 12: 26–33, 2007

CONTRAST (CJASN 8: 82–89, 2013)

Results : There were no significant differences in changes in health-related quality of life over time between patients treated with hemodialysis (n=358) or hemodiafiltration (n=356). The quality of life domain patient satisfaction declined over time in both dialysis modalities (hemodialysis: 22.5/yr, 23.4 to 21.5, P,0.001; hemodiafiltration: 21.4/yr, 22.4 to 20.5, P=0.004).

Conclusions : Compared with hemodialysis, hemodiafiltration had no significant effect on quality of life over time.

FRENCHIE (KI 2017, 91: 1495-1509)

Health-related quality of life is not different

Conclusion

- Malgré leurs défauts spécifiques, la quasi-totalité des études sont en faveur d'une réduction de la mortalité et de la morbidité en HDF on-line par rapport à l'hémodialyse conventionnelle. Tous les indices convergent pour essayer d'obtenir le volume convectif maximal.
- En maximisant la filtration interne par l'utilisation en hémodialyse d'un dialyseur super high-flux, on obtient, en ce qui concerne l'épuration des moyennes molécules, une technique de dialyse pratiquement aussi performante que l'hémodiafiltration en ligne sans avoir à en supporter les contraintes réglementaires à l'origine d'un surcoût. Il conviendrait cependant d'étudier le cas des moyennes molécules plus grosses que la β 2-M (telles la myoglobine ou mieux la α 1-M) et si ces techniques permettent elles aussi une diminution de la mortalité.
- Outre la mortalité, la qualité de vie ressentie est fondamentale. Il n'est pas définitivement établi que l'HDF améliore la qualité de vie par rapport à l'HD conventionnelle alors que les techniques de dialyse autonome, telle l'hémodialyse à domicile, semblent offrir une meilleure qualité de vie.